

transport // Br. J. Haematol. – 2000. – Vol. 110. – P. 412-419.

6. Mesquita R., Picarra B., Saldanha C., Martins e Silva J. Nitric oxide effect on human erythrocytes structural and functional properties – an in vitro study. // Clin. Hemorheol. Microcirc. - 2002. – Vol. 27, № 2. – P. 137-147.

7. Schechter A.N., Gladwin M.T. Hemoglobin and the paracrine and endocrine functions of nitric oxide. // N. Engl. J. Med. - 2003. – Vol. 348, № 15. – P. 1483-1485.

8. Singel D.J., Stamler J.S. Chemical physiology of blood flow regulation by red blood cells: the role of nitric oxide and S-nitrosohemoglobin // Annu. Rev. Physiol. – 2005. – Vol. 67. – P - 99-145.

9. Zinchuk V.V., Pronko T.P., Lis M.A. Blood oxygen transport and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension // Clinical Physiology & Nuclear Medicine. - 2004. – Vol. 24. – P.205-211

УЧАСТИЕ СИСТЕМЫ МОНООКСИДА УГЛЕРОДА В РЕГУЛЯЦИИ ТОНУСА КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ

Кукоба Т.В., Пивовар С.Н., Мойбенко А.А.

*Институт физиологии им. А.А.Богомольца НАН Украины,
Украина*

Монооксид углерода (CO) - эндогенно образующийся газ, который подобно оксиду азота (NO) принимает участие в физиологической регуляции сосудистого тонуса. Вазодилатация, индуцированная CO, является результатом его прямого влияния на гладкие мышцы сосудов и была показана в различных исследованиях (0). Образуюсь из гема через действие микросомальных гемоксигеназ (ГО) (индукбельной ГО-1 и конститутивных ГО-2 и ГО-3), эндогенный CO может оказывать выраженное цитопротективное влияние, в частности оказывать противовоспалительные и антиапоптотические эффекты (1, 0). Нейрофизиологические исследования показали, что CO является биологически активным ретроградным мессенджером в ЦНС (0). Некоторые исследователи рассматривают CO в качестве биомаркера индукции ГО-1 и окислительного стресса при таких заболеваниях как бронхиальная астма или сахарный диабет (0, 0). Целью нашей работы было изучение механизмов влияния эндогенного и экзогенного CO на тонус коронарных сосудов в норме, при ишемии - реперфузии и при повреждении целостности сосудистого эндотелия.

Материал и методы исследования

Эксперименты проводили на изолированных сердцах и на изолированных полосках грудной аорты крыс линии Вистар (250-300 г). Изолированные сердца крыс перфузировали по методу Лангендорфа

стандартным раствором Кребса-Хензелейта при постоянной скорости перфузии с 20-минутной тотальной ишемией и последующей 40-минутной реперфузией. Повышение продукции эндогенного СО вызвали предварительным введением гемина (25 мг/кг, в/бр), а блокаду - введением цинка протопорфирина IX (ZnPP IX, 20 мг/кг, в/бр) за 24 ч до эксперимента. Регистрировали перфузионное давление в коронарных сосудах и коронарный проток. В качестве контроля использовали сердца интактных животных. Для изучения влияния экзогенного СО использовали изолированные кольца грудной аорты (длина 2 мм, ширина 1,5 мм), перфузируемые стандартным буферным раствором в изометрическом режиме. Влияние экзогенного СО сравнивали с эффектом донора NO нитропруссидом натрия и осуществляли на фоне предварительного повышения сосудистого тонуса под действием норадреналина (НА) (10 мкмоль/л) или гиперкалиевого раствора Кребса (концентрация K^+ 90 ммоль/л). О целостности сосудистого эндотелия судили по наличию эндотелий-зависимых реакций на ацетилхолин (1 мкмоль/л).

Результаты исследований и их обсуждение

В опытах на изолированном сердце было показано, что базальный уровень давления в коронарных сосудах при предварительном введении гемина не отличается от такового в контроле, тогда как предварительная блокада синтеза эндогенного СО ZnPP IX приводит к повышению базального тонуса коронарных сосудов на 23% (табл.1). В сердцах контрольных животных в реперфузионный период наблюдается выраженная коронароконстрикция, о чем свидетельствует повышение перфузионного давления в сосудах и уменьшение коронарного протока, что приводит к существенному увеличению их сопротивления. Блокада образования эндогенного СО при введении ZnPP IX приводит к дальнейшему усилению коронароконстрикции в реперфузионный период, а применение гемина существенно предупреждает ее развитие (табл.1.).

Мы связываем предупреждение коронароконстрикции непосредственно с увеличением продукции СО, поскольку ранее нами было показано, что применение гемина в использованной дозе приводит к повышению активности ГО в ткани миокарда и увеличению образования кардиального билирубина, который образуется параллельно с СО. Предварительная блокада образования СО, наоборот, вызывает снижение активности ГО в ткани миокарда и уменьшение образования кардиального билирубина. Для доказательства участия СО в вазодилатации мы провели серию экспериментов с инфузией ZnPP IX в пер-

фузат. Показано, что 5-минутная инфузия 15 и 20 мкмоль/л ZnPP IX приводит к дозозависимому повышению перфузионного давления в коронарных сосудах.

Таблица 1.

Перфузионное давление в коронарных сосудах изолированного сердца крыс (мм рт. ст.) в контроле и при изменении активности ГО-1 ($M \pm m$, $n = 8-10$)

	Условия эксперимента					
	Перфузия	Реперфузия				
	20 мин	1 мин	5 мин	15 мин	30 мин	40 мин
I	71,0 \pm 2,2	120,0 \pm 15,8*	127,5 \pm 9,3*	118,0 \pm 17,8*	126,0 \pm 8,9*	124,0 \pm 8,9*
II	69,9 \pm 0,1	95,0 \pm 5,0*	82,2 \pm 3,5* Δ	82,3 \pm 2,9*	79,2 \pm 1,1 Δ	85,2 \pm 6,3 Δ
III	87,5 \pm 17,0	128,7 \pm 13,7*	136,3 \pm 12,4* *	148,7 \pm 21,7*	166,2 \pm 26,1* *	161,2 \pm 25,5* *

I - контроль, II - предварительное введение гемина, III - предварительное введение цинка протопорфирина IX; * - достоверно по отношению к исходным показателям (20 мин перфузии); Δ - достоверно по отношению к группе I; * - достоверно по отношению к группе II ($p < 0,05$)

Полученные результаты подтверждают вазодилататорное влияние эндогенного СО на коронарные сосуды, поскольку, по данным литературы, использованные дозы ZnPP IX ингибируют исключительно ГО без влияния на NO-синтазу и растворимую гуанилатциклазу. Помимо этого, на изолированных полосках аорты было показано, что 10-минутная перфузия препаратов раствором, насыщенным экзогенным СО (< 10 мкмоль/л), приводит к уменьшению вазоконстрикторных реакций препаратов аорты на НА и гиперкалиевый раствор на 34% и 6% соответственно. Нами также было показано, что при блокаде растворимой гуанилатциклазы метиленовым синим (50 мкМ/л) вазодилататорные эффекты экзогенного СО несколько снижались (до 26%). Следует подчеркнуть, что вазодилататорное влияние экзогенного СО значительно уступает эффекту экзогенного NO, поскольку расслабление препаратов аорты на фоне НА под влиянием донора NO нитропруссид натрия (50-100 мкмоль/л) было выражено намного сильнее (до 100%). Необходимо также отметить, что в отличие от влияния нитропруссид натрия, эффекты СО не зависели от целостности сосудистого эндотелия, что было показано на препаратах аорты с поврежденным эндотелием.

Таким образом результаты наших исследований подтверждают, что СО принимает участие в регуляции тонуса коронарных сосудов, а вазодилататорные эффекты как эндогенного, так и экзогенного СО

опосредуются через активацию растворимой гуанилатциклазы и являются эндотелий-независимыми.

Литература

1. Brouard S., Otterbein L.E., Anrather J. et al. Carbon Monoxide Generated by Heme Oxygenase 1 Suppresses Endothelial Cell Apoptosis // J. Exp. Med. – 2000. – 192, № 7. – P. 1015-1026.
2. Morse D., Pische S.E., Zhou Z. et al. Suppression of inflammatory cytokine production by carbon monoxide involves the JNK pathway and AP-1 // J. Biol. Chem. – 2003. – 278, Issue 39. – p. 36993-36998
3. Paredi P., Biernacki W., Invernizzi G. et al. Exhaled carbon monoxide levels elevated in diabetes and correlated with glucose concentration in blood: a new test for monitoring the disease? // Chest. – 1999. – 116, №4. – p. 1007-1011.
4. Verma A., Hirsch D.J., Glatt C.E., et al. Carbon monoxide: a putative neural messenger // Science. – 1993. – 259, Jan 15 (5093). – P. 381-384.
5. Wang R. Resurgence of carbon monoxide: an endogenous gaseous vasorelax factor // Can. J. Pharmacol. – 1998. – 76, p.1. – P. 1-15.
6. Yamaya M, Sekizawa K, Ishizuka S, Monma M, Sasaki H. Exhaled carbon monoxide levels during treatment of acute asthma // Eur. Respir. J. 1999. – 13, №4. – p. 757-760.

АДАПТАЦИЯ К КОРОТКИМ СТРЕССОРНЫМ ВОЗДЕЙСТВИЯМ ПРЕДУПРЕЖДАЕТ ПОСТСТРЕССОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КАТФ-КАНАЛОВ

Лазуко С.С., Солодков А.П.

***УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов ме-
дицинский университет», Беларусь***

КАТФ-каналы не только способны отвечать на изменения внутриклеточного метаболизма, но и также могут активироваться при воздействии на них различных эндогенных медиаторов, таких как простагландины, агонисты бета-адренорецепторов, аденозин [7]. Известно, что функциональная активность КАТФ-каналов при стрессе подавляется [5] и взаимосвязана с присутствием эндотелия.

Адаптация животных к коротким стрессорным воздействиям, ограничивая активность перекисного окисления липидов и гиперпродукцию монооксида азота предупреждает развитие постстрессорной гипотонии сосудов сердца и ослабление сократительной функции миокарда [1,2,4,6]. Однако не изученным остается вопрос о возмож-

